

# 筋萎縮性側索硬化症(ALS)診療ガイドライン 2023 追補版 2025 目次

## Clinical Questions (CQ)

CQ2 [改訂]	ALS 患者においてエダラボンは推奨されるか	2
----------	------------------------	---

## Questions and Answers (Q&A)

### 3. 患者・介護者対応

Q&A 3-5 [改訂]	遺伝についてどのように説明するか	7
--------------	------------------	---

### 4. 薬物治療

Q&A 4-1 [改訂]	薬物治療にはどのようなものがあるか	9
Q&A 4-3 [改訂]	エダラボン投与上の注意点は何か	12
Q&A 4-7 [改訂]	疾患修飾療法はどこまで進んでいるか	14
Q&A 4-9 [新設]	高用量メコパラミン投与上の注意点は何か	17
Q&A 4-10 [新設]	トフェルセン投与上の注意点は何か	19

## Clinical Questions 2 [改訂]

### ALS 患者においてエダラボンは推奨されるか

#### 推奨

- ALS 患者において、エダラボン点滴治療を行うことを条件付きで推奨する。

[GRADE 2B : 推奨の強さ 2「条件付き推奨」、エビデンスの確信性 B「中」]

#### 付帯事項 (条件)

以下について患者・家族への十分な情報提供を行う。

- ・運動機能 (ALSFRS-R) 低下抑制効果のみ高いエビデンスを有するが、効果は限定的であること
- ・非気管切開生存期間の延長、呼吸機能の低下抑制、生活の質 (quality of life : QOL) の改善効果は示されていないこと
- ・腎機能障害のない患者を対象とし、副作用として肝障害、腎障害、注射部位反応などに留意する必要があること
- ・投与にあたり継続的に点滴を施行する必要があること ([7] 追補) 参照)

また、エダラボン点滴治療の継続については次の点に留意する。すなわち、現時点では進行期の有効性が示されていないため、投与開始時より休薬・投与中止の目安を相談し、患者の継続希望のみならず、副作用の有無や末梢静脈確保に伴う困難・苦痛などを含めて多職種と相談し、総合的に継続について判断する。

#### 推奨作成の経過

##### 1) 背景, この問題の優先度

ALS は致死的な疾患であるため、有効な治療法の確立に対する要求は非常に大きい。ALS の病態はいまだ不明な点が多いが、酸化ストレスが重要な役割を持ち、病態進行の一因であるとされている。日本や米国をはじめとして、エダラボンは ALS の治療薬として承認されており、抗酸化作用によって疾患の進行抑制に寄与すると考えられている。一方で、臨床の場において効果の実感が持ちにくく、有害事象の報告もあり、薬価の問題なども懸念される。この問題の優先度に対して、ガイドライン作成委員とパネル会議委員による投票を行ったところ、「はい」が 19 名、「おそらくはい」が 3 名であった。

##### 2) 解説, エビデンスの要約

①改訂 ALS 機能評価尺度 (amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised : ALSFRS-R) スコアの低下抑制, ②非気管切開生存期間の延長効果, ③呼吸機能の低下抑制, ④

重大な副作用・有害事象の出現，⑤QOL改善効果の5つのアウトカムを設定し，システマティックレビューを経てエビデンスレベルを検証した。メタアナリシス1編，無作為化比較試験 (randomized controlled trials : RCT) 3編，対照群のある前向き研究2編，対照群のある後ろ向き研究4編を対象とし，5つのアウトカムすべてを評価した。

#### ①ALSFRS-R スコアの低下抑制

メタアナリシス1編およびメタアナリシスに採用されたRCT3編を採用した。12週間の前観察期におけるALSFRS-Rの低下が-1~-4であった患者において，エダラボン群はプラセボ群に比べ24週間後のALSFRS-Rの低下が抑制されることが示された [平均差 1.63 (95%信頼区間 : 0.26, 3.00)]。ただし，組み入れられた3つの試験は患者背景に違いがあり，2編は早期ALS患者 [ALS重症度分類 (厚生労働省研究班) 1もしくは2] を，1編は進行期ALS患者 (重症度3) を対象としていた (ガイドライン本体の巻末資料 [p.259] 参照)。各RCT結果をみると，早期を対象とした研究においてエダラボンはALSFRS-Rスコアの低下を抑制していたが，進行期では有意な効果は認められなかった。以上より，エダラボンはより早期において有用であることが示された。

#### ②非気管切開生存期間の延長効果

RCT3編を採用し，より長期間の評価においては対照群のある前向き観察研究1編 (Abraham 2019) と対照群のある後ろ向き観察研究3編 (Okada 2018, Vu 2020, Houzen 2021) を参考とした。

3編のRCTにおいて24週間の治療期間における死亡者数をオッズ比で評価し，メタアナリシスを作成した。3編すべてにおいて，エダラボン群とプラセボ群における気管切開や死亡の発生率に有意差は認められなかった [オッズ比 1.97 (95%信頼区間 : 0.48, 8.03)]。

また，2編の対照群のある後ろ向き研究 (Okada 2018, Houzen 2021) ではエダラボン群で有意な非気管切開生存期間の延長が示されたが，2編とも発症からの生存期間を計測しており，背景因子の差や不完全なフォローアップが存在する可能性が指摘された。一方，1編の対照群のある前向き研究 (Abraham 2019) や1編の対照群のある後ろ向き研究 (Vu 2020) ではエダラボン群とその他の治療群で有意差を認めなかったが，両報告ともに交絡の調整が不十分である可能性が指摘された。

#### ③呼吸機能の低下抑制

メタアナリシス1編およびメタアナリシスに採用されたRCT3編を採用した。エダラボン群とプラセボ群で%FVCの低下に有意差はみられなかった [平均差 2.99 (95%信頼区間 : -1.46, 7.44)]。組み入れられたRCT3編は患者背景に違いがあり，2編は早期ALS患者を (ALS重症度分類1もしくは2)，1編は進行期ALS患者 (ALS重症度分類3) を対象としていた。早期においてエダラボン群で%FVCの低下が抑制される傾向にあったものの，3編ともに有意差はなく，統合した結果も有意ではなかった。

#### ④重大な副作用・有害事象の出現

メタアナリシス1編およびメタアナリシスに採用されたRCT3編を採用し，対照群のある前向き研究2編 (Abraham 2019, Lunetta 2020)，対照群のある後ろ向き研究4編 (Okada 2018, Fortuna 2019, Vu 2020, Houzen 2021)，添付文書情報を参考とした。

RCT3編ともに重大な有害事象の発生率にはエダラボン群とプラセボ群で有意差はみられなかった。RCT3編ともに腎機能障害のない患者を対象としていた点に留意する必要があるが，重大な安全性の懸念はないことからエダラボンは忍容性が高く，有益性が有害性を大きく上回っ

ていると考察されていた。観察研究ではアナフィラキシーが1例報告されているが、概ね忍容性は高かったことが報告されていた。

添付文書情報では重大な副作用<sup>注)</sup>として急性腎不全(0.26%)・ネフローゼ症候群(0.02%)・劇症肝炎(頻度不明)・肝機能障害(0.24%)・血小板減少(0.08%)・顆粒球減少(頻度不明)・播種性血管内凝固症候群(0.08%)・急性肺障害(頻度不明)・横紋筋融解症(頻度不明)・ショック/アナフィラキシー(頻度不明)が記載されており、エダラボンが投与された総症例数317例中46件(11.7%)の副作用が報告されている。主な副作用は発疹4件(1.3%)、肝障害4件(1.3%)、高血圧3件(0.9%)、 $\gamma$ -GTP上昇3件(0.9%)、尿中ブドウ糖陽性3件(0.9%)などであった。

<sup>注)</sup>：「副作用」は当該薬が直接の原因と考えられる望ましくない医学的事象を指し、「有害事象」は患者に生じた好ましくない事象で、薬剤投与(介入)と時間的に関連が示唆され、投与した薬剤との因果関係は問わないすべての事象を指す。

### ⑤QOL改善効果

メタアナリシス1編およびメタアナリシスに採用されたRCT3編を採用した。エダラボン群とプラセボ群で40-item amyotrophic lateral sclerosis assessment questionnaire (ALSAQ-40)の増加に有意差は認められなかった(平均差-4.74(95%信頼区間:-11.18, 1.70))。組み入れられた3つの試験は患者背景に違いがあり、2編は早期ALS患者(ALS重症度分類1もしくは2)を、1編は進行期ALS患者(ALS重症度分類3)を対象としていた。3編ともに有意差はなく、統合した結果も有意ではなかった。

## 3) 独立パネル委員会会議

【アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか】

メタアナリシス1編およびメタアナリシスに採用されたRCT3編を採用し、5つのアウトカムすべてでエビデンスが得られた。その他に本ガイドラインで採用したものは、対照群のある前向き観察研究2編(Abraham 2019, Lunetta 2020)と対照群のある後ろ向き観察研究4編(Fortuna 2019, Houzen 2021, Okada 2018, Vu 2020)である。ガイドライン作成委員、CQ独立パネル会議委員の投票結果は「中」21名、「低い」1名であった。

【利益と害のバランスはどうか】

メタアナリシス1編およびメタアナリシスに採用されたRCT3編を対象とした。5つのアウトカムのうち、ALSFRS-Rの低下抑制効果のみ有意な結果が認められ、望ましい効果としての有効性についての投票の結果は、「中」11名、「小さい」9名、「わずか」2名であった。一方、望ましくない効果としての有害事象は、3編のRCTにてエダラボン群とプラセボ群に重大な有害事象の発現率に有意差はなく、いずれも重篤なものではないと考えられた。注射部位反応(疼痛、紅斑、腫脹、発疹、静脈炎、皮膚炎など)も5%以下と低く、死亡は呼吸障害もしくは呼吸関連疾患がほとんどで原疾患の進行によるものとされており、1例のみ心停止がみられた。なお、RCT3編はすべて腎機能の正常な患者を対象としている点に留意が必要である。望ましくない効果についての投票結果は、「小さい」12名、「わずか」7名、「中」3名であった。望ましい効果と望ましくない効果のバランスについての投票結果は「おそらく介入が優れている」14名、「介入が優れている」6名、「介入も比較対照もいずれも支持しない」2名であった。以上より、治療介入と対照群の有益性と有害性のバランスについての投票結果は、「おそらく治療介入が優位」と判断された。

### 〔正味の利益とコストや資源のバランスはどうか〕

エダラボンは1日1回60mgを1時間で点滴静注する。通常、本剤投与期と休業期を組み合わせた28日間を1クールとし、これを繰り返す。第1クールは14日間連日投与する投与期の後14日間休業し、第2クール以降は14日間のうち10日間投与する投与期の後14日間休業する。1クール目は必ず専門医の所属する医療施設で投与する。2クール目以降も医療施設での投与を原則とするが、ALS専門医(ALSに対する十分な治療経験を有し、ALSの診断が可能である医師)が通院困難と判断した場合、対象となる患者およびその家族に対して、担当医師により予想される副作用について十分な説明を行い、理解を得たうえで、在宅投与を行うことも可能である。在宅投与の際には各クールの投与開始時に、腎機能、肝機能を含む血液検査を実施するとともに、医師が診察して禁忌、慎重投与への該当性を確認することが必要である。また、専門医と連携し、患者の状態に応じて入院などの措置が可能な体制を確保することが求められる。薬価は60mgあたり6,896円(2022年2月現在)であり、28日あたり1クール目は96,544円、2クール目以降は68,960円であるが、特定医療費(指定難病)助成の対象になる。介入の実行可能性についての投票結果は「はい」が13名、「おそらくはい」が8名、「おそらくいいえ」が1名であった。

### 〔推奨のグレーディング〕

作成委員、CQ独立パネル委員会委員の全体投票の結果、「行うことを条件付きで推奨する(条件付き推奨)」17名、「行うことを推奨する(強い推奨)」5名であった。合同会議における審議の結果、ガイドライン委員会として、過半数である「行うことを条件付きで推奨する(条件付き推奨)」ことを決定した。

以上を踏まえ、CQに対するエビデンスの総体の総括評価に関する投票の結果、「効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある(A)」1名、「効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある(B)」17名、「効果の推定値に対する確信は限定的である(C)」4名であった。合同会議の審議の結果、過半数の投票結果からエビデンスの確実性はBと判定した。

## 4) 関連するほかのガイドラインの記載

ALS患者に対するエダラボン治療を取り扱った日本のガイドラインはほかにはない。海外ではカナダ(2020年)においてエダラボンの使用が「レベルB」で推奨されている。

## 5) 治療モニタリングと評価

エダラボン治療の有効性は、ALSFRS-R低下抑制効果においてのみ示されており、ほかの有効性を示すエビデンスは乏しい。副作用や有害事象の出現に対して、医師の診察および血液検査で腎機能、肝機能などをモニタリングすることにより禁忌、慎重投与項目への該当の有無を確認することが必要である。また、専門医と連携し、患者の状態に応じて入院などの措置が可能な体制を確保することが求められる。

## 6) 今後の研究課題 (future research question)

エダラボンはALSFRS-R低下抑制効果に関する有効性と、安全性に関するエビデンスを有する薬剤であるが、非気管切開生存期間の延長効果や呼吸機能の低下抑制、QOLの改善効果についてはプラセボ群と比較して有意差を認めていない。さらに長期投与に関してもエビデンスが

不足している。疾患の性質上、今後 RCT が集積することは期待しにくい、対照のある観察研究を含めた知見の蓄積が望まれる。現在利用可能、あるいは今後可能となるほかの ALS の治療薬との相互作用や併用治療の有益性や有害性の有無についても検証が必要である。

## 7) 追補

2023 年にエダラボン経口薬が上市された。経口薬は、点滴静注薬と同等の血中動態を示し<sup>5)</sup>、48～144 週間の治療期間中の忍容性は良好で、新たな安全性の懸念は確認されなかった<sup>6-8)</sup>。薬価は 35mL 製剤が 96,316.5 円、50mL 製剤が 137,595 円 (2025 年 2 月現在) で 1 クール目は 192,633 円、2 クール目以降は 137,595 円である。有効性のエビデンスは点滴静注薬の治療データとの比較において示されているが<sup>7,9)</sup>、今後のエビデンスの蓄積が望まれる。

---

## 文献

- 1) Abe K, Itoyama Y, Sobue G, et al; Edaravone ALS Study Group. Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014; **15**: 610-617.
- 2) Writing Group; Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017; **16**: 505-512.
- 3) WRITING GROUP ON BEHALF OF THE EDARAVONE (MCI-186) ALS 18 STUDY GROUP. Exploratory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis (Japan ALS severity classification: Grade 3, requiring assistance for eating, excretion or ambulation). *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017; **18** (Suppl 1): 40-48.
- 4) Luo L, Song Z, Li X, et al. Efficacy and safety of edaravone in treatment of amyotrophic lateral sclerosis-a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 2019; **40**: 235-241.
- 5) Shimizu H, Nishimura Y, Shiide Y, et al. Bioequivalence Study of Oral Suspension and Intravenous Formulation of Edaravone in Healthy Adult Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2021; **10**: 1188-1197.
- 6) Genge A, Pattee GL, Sobue G, et al. Oral edaravone demonstrated a favorable safety profile in patients with amyotrophic lateral sclerosis after 48 weeks of treatment. *Muscle Nerve* 2023; **67**: 124-129.
- 7) Rothstein J, Genge A, De Silva S, et al. Efficacy and Safety of Once Daily Dosing vs. Approved On/Off Dosing of Edaravone Oral Suspension Up to 48 Weeks in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis (Study MT-1186-A02). *Muscle Nerve* 2025; **72**: 433-442.
- 8) Genge A, Pattee GL, Sobue G, et al. Safety Extension Study of Edaravone Oral Suspension in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis for up to an Additional 96 Weeks of Treatment. *Muscle Nerve* 2025; **72**: 450-454.
- 9) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 審査結果報告書. [https://www.pmda.go.jp/drugs/2023/P20230117002/400315000\\_30400AMX00456000\\_A100\\_3.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2023/P20230117002/400315000_30400AMX00456000_A100_3.pdf) (最終アクセス 2025 年 6 月)

## 遺伝についてどのように説明するか

### 回答

- すべての ALS 患者に対して遺伝について説明する。
- 家族歴や近親婚がない場合は、遺伝性の可能性は低いことを説明する。
- 遺伝学的検査については遺伝カウンセリングを活用するなど、倫理的配慮を十分に行う。

### 解説

遺伝性（家族性）ALS について既報告をまとめたシステマティックレビューでは、前向き人口ベースの患者登録データをまとめると、家族歴のある ALS は 5.1% であると結論している<sup>1)</sup>。また、日本の前向き研究の結果からは、孤発性でも 3.0% は既知の ALS 原因遺伝子に病的バリエーション（変異）<sup>注</sup>を認めると報告された<sup>2)</sup>。ALS の原因について説明する際、一般論として、一部は遺伝性であるが、家族歴や近親婚がない場合には遺伝性の可能性は低いことを説明する（ガイドライン本体の Q&A 1-1, Q&A 1-2 参照）。

近年 ALS の原因遺伝子が次々と発見され、ALS の病態理解に大きな進展をもたらしている。遺伝子研究の成果は患者にとって重要な情報となる一方で、遺伝性疾患と認定されることは血縁者にもかかわるため、心理的負担に十分に配慮する必要がある。また、遺伝性 ALS の治療には進捗がみられ、SOD1 変異による ALS に核酸医薬トフェルセンが販売された。家族性のみならず孤発性の場合も、ALS 患者および近縁者に対して遺伝に関して説明をする必要がある。説明は治療や研究の進歩を反映させた内容が求められる（ガイドライン本体の Q&A 1-10, 本追補版の Q&A 4-10 参照）。

難治性疾患の遺伝情報を知ることは、直接的に治療に結びつく場合を除いては不利益な面が多い。家族歴が濃厚な場合は患者自身が遺伝性である可能性を自覚している場合が多いが、それでも、遺伝性の確定診断を受け入れることへの抵抗感、社会的な偏見への不安などに配慮して説明が行われるべきである。さらに、遺伝学的検査をするかどうかについては、「一度わかると変えられない情報であること（不変性）」、「本人だけでなく家族にも関係する情報であること（共有性）」、「将来起こるかもしれない病気の可能性を示すこと（予測性）」、「結果の解釈が必ずしも明確ではないこと（曖昧性）」といった特徴について十分に説明し、遺伝カウンセリングを含めた遺伝の専門家と連携して継続的に対応することが望ましい。わが国でも遺伝カウンセリング体制が整備されつつあり、「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」などを参照するとよい<sup>3,4)</sup>。

注) 約 30 億個の DNA 塩基対で構成されるヒトの遺伝子配列は、ほとんどが共通だが、0.1% 程度個人ごとに多様な部分がある。そのため個人の遺伝子配列は標準配列と比較して数百万カ所の差異が認められることが一般的であり、標準配列と異なる場所をバリエーションと呼

ぶ。バリエントの大部分には病的意義はなく，個人ごとの多様性に影響している。疾患の原因と証明されているバリエントを病的バリエント（変異）と呼ぶ。

### [今後の研究課題]

SOD1 以外の遺伝子変異による ALS の治験も実施されている。遺伝学的検査の実施と結果の解釈が求められるため，対応できる体制づくりが必要である。

---

## 文献

- 1) Byrne S, Walsh C, Lynch C, et al. Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; **82**: 623-627.
- 2) Nakamura R, Sone J, Atsuta N, et al; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). Next-generation sequencing of 28 ALS-related genes in a Japanese ALS cohort. *Neurobiol Aging* 2016; **39**: 219.e1-e8.
- 3) 日本医学会. 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン (2022年3月改訂).
- 4) 日本神経学会 (監修), 「神経疾患の遺伝子診断ガイドライン」作成委員会 (編). 神経疾患の遺伝子診断ガイドライン 2009, 医学書院, 2009.

## 薬物治療にはどのようなものがあるか

## 回答

- ALS に対する薬剤としてリルゾール、エダラボン、高用量メコバラミンの3剤が、さらに SOD1 遺伝子に変異を有する ALS のみトフェルセンの保険適用が認められている。
- エダラボンは点滴静注薬に加えて経口薬の利用が可能となった。
- 呼吸苦や疼痛の緩和には、強オピオイドの使用が可能である。
- ALS の痙縮に対して抗痙縮薬は保険適用を有する。

## 解説

日本ではリルゾール、エダラボン、高用量メコバラミンが ALS に対する保険適用を有する。そして、SOD1 遺伝子 (SOD1) に変異を有する ALS (SOD1-ALS) にはさらにトフェルセンの保険適用が認められている (疾患修飾療法開発の現状は本追補版の Q&A 4-7 参照)。

リルゾールはシナプス終末からのグルタミン酸放出阻害作用と、興奮性アミノ酸受容体との非競合的阻害作用、電位依存性ナトリウムチャンネル阻害作用を有し、各々の単独あるいは複合効果として神経を保護すると考えられる。複数の無作為化対照試験によって有効性が証明されており<sup>1,2)</sup>、18 ヶ月間の投与で生存期間を 2~3 ヶ月延長する<sup>3)</sup>。日本では ALS の治療、病勢進展の抑制に対して保険適用が認められている。1 日 100mg を経口投与する (リルゾールの有効性についてはガイドライン本体の CQ1、使用上の注意点についてはガイドライン本体の Q&A 4-2 参照)。

エダラボンは抗酸化作用を有する薬剤であり、以前から脳梗塞急性期に対して用いられている。ALS の早期例に対して有効性を示した治験結果を受けて<sup>4)</sup>、ALS の運動機能障害の進行抑制に対して 2015 年に点滴静注薬が保険適用となった。エダラボンは 6 ヶ月間の投与で改訂 ALS 機能評価尺度 (ALS functional rating scale-revised : ALSFRS-R) スコアの低下を 33% 抑制した<sup>4)</sup>。さらにエダラボン経口薬が、点滴静注薬と同様の薬物動態を示し、安全性に問題を認めないことを受けて 2023 年 4 月に発売された<sup>5,6)</sup>。点滴静注薬は 1 日 60mg、1 回 1 時間かけて点滴静注、経口薬は 2.1% 懸濁液 5mL を 1 日 1 回内服する。この際、8 時間以上の絶食後に内服する。8 時間絶食ができない場合、低脂肪食では摂取後 4 時間以上、軽食では摂取後 2 時間以上空けて服用することが可能である。ただし、高脂肪食では摂取後 8 時間以上空けて服用する。いずれも 1 クールを 28 日とし、第 1 クールは 14 日連日で、第 2 クール以降は 14 日のうち 10 日間投与したあと、14 日間の休薬期間を設け、以後これを繰り返す (エダラボンの有効性については本追補版の CQ2、使用上の注意点については本追補版の Q&A 4-3 参照)。

高用量メコバラミンは活性型ビタミン B<sub>12</sub> の筋注製剤である。1 バイアルに 25mg メコバラミン (結晶) 粉末を含有するが、光によって分解しやすいため遮光を要する。メコバラミンはホモシステインからメチオニン合成酵素の補酵素として機能する。発症から

1年以内の updated Awaji 基準における laboratory-supported probable 以上の ALS 患者に対する 16 週間の無作為化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) によって、投与開始から 16 週間後の ALSFRS-R スコアの低下を 43%抑制することが確認され<sup>7)</sup>、2024 年 11 月に日本で 3 番目の抗 ALS 薬として発売された。作用機序は不明な点もあるが、ホモシステインによる神経変性の抑制、メチオニンとアデノシンの縮合によって生じる S-アデノシルメチオニン (SAM) による蛋白質修復効果などが想定されており、マウスの初代培養ニューロンに対するグルタミン酸毒性や、人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cell : iPS 細胞) 由来の運動ニューロンに対する酸化ストレスによる神経突起障害に対する保護効果が示されている<sup>8)</sup>。投与方法は 1 回あたり、メコバラミン筋注用 (25 mg) 2 バイアル (1 バイアルに 2.3 mL の生理食塩水で溶解し各々 2 mL シリンジで吸い取る) を 2 ヶ所に筋肉内注射し、これを週 2 回、少なくとも 1 日以上の間隔を空け、繰り返す (高用量メコバラミンの使用上の注意については本追補版の Q&A 4-9 参照)。

トフェルセンは *SOD1* に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド (antisense oligonucleotide : ASO) 製剤 (核酸医薬) であり、その核酸は DNA である。*SOD1* のメッセンジャー RNA の 3' 非翻訳領域 (3'UTR) に結合することによって翻訳を抑制し、ALS の原因となる変異 *SOD1* 蛋白質合成量を減少させる。プラセボ対照二重盲検試験であった国際第 III 相試験 (VALOR 試験) のトフェルセン投与 28 週後において、脳脊髄液中の *SOD1* 蛋白質濃度を 29%低下させ、血漿で神経変性のバイオマーカーであるニューロフィラメント軽鎖 (neurofilament light chain : NF-L) を 60%低下させた<sup>9)</sup>。これを受けて 2023 年 5 月に米国で発売された。2025 年 3 月には日本でも発売された。投与方法は腰椎穿刺後、脳脊髄液を 15 mL 抜き取ったのち、1 バイアル (100 mg/15 mL) を 1~3 分かけて投与する。初回から 3 回目までは 2 週間隔で、以降は 4 週間隔で同様に投与する (トフェルセンの使用上の注意については本追補版の Q&A 4-10 参照)。

このように日本では抗 ALS 薬 4 剤が使用可能となったが、リルゾール、エダラボン、高用量メコバラミンのいずれも筋力や呼吸機能の改善効果は証明されていない点が重要で、生存期間の延長や運動機能障害の進行抑制に関して有効であるという点を認識する必要がある<sup>7,10)</sup>。また、*SOD1* 変異を有さない ALS では 3 種類の抗 ALS 薬の併用が可能となった。各々の服薬時期や導入順について現時点での具体的な推奨はできないが、それぞれにおいて早期投与が有効なエビデンスが存在する (リルゾール、エダラボン、高用量メコバラミンは各々ガイドライン本体の Q&A 4-2、本追補版の Q&A 4-3、Q&A 4-9 参照)。

強オピオイドであるモルヒネは、辺縁系や脳幹の  $\mu$  オピオイド受容体を介して呼吸苦や疼痛を軽減する。2008 年に 6 例の呼吸苦を有する ALS 患者の前向き非盲検研究にて、呼吸苦の程度や不安感の軽減、および呼吸数の減少効果があることが報告され<sup>11)</sup>、日本では 2011 年 9 月に厚生労働省保健局より「筋萎縮性側索硬化症」「筋ジストロフィーの呼吸困難時の除痛」に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認める、との通知がなされた (強オピオイドの使用法についてはガイドライン本体の Q&A 4-4 参照)。

さらに ALS の痙縮に対して、エペリゾン、チザニジン、アフロクアロン、バクロフェンやダントリウムなどの抗痙縮薬の保険適用が認められている。

なお、ALS に伴う種々の症状に対しては、保険適用外の薬物が用いられることもあるが、所属施設の規則に従い説明と同意が必要である (対症療法についてはガイドライン本体の Q&A 5 参照)。

## [今後の研究課題]

高用量メコバラミンとトフェルセンは長期投与による有効性と安全性、さらに抗 ALS 薬の併用法とその有効性・安全性について、リアルワールド・データによる検証が求められる。一方、トフェルセンについては国際第Ⅲ相試験における二重盲検 28 週間における全体評価で前述の結果であったが、海外におけるリアルワールド・データでは一部呼吸機能や ALSFRS-R の合計スコアが改善する例も報告されており<sup>12,13)</sup>、SOD1 の遺伝子型と有効性の関連や、早期投与による症状の改善効果の有無についてのエビデンスを蓄積が待たれる。

## 文献

- 1) Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **2012** (3): CD001447.
- 2) Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2009; **73**: 1227-1233.
- 3) Andrews JA, Jackson CE, Heiman-Patterson TD, et al. Real-world evidence of riluzole effectiveness in treating amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2020; **21**: 509-518.
- 4) Writing Group; Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017; **16**: 505-512.
- 5) Genge A, Pattee GL, Sobue G, et al. Oral edaravone demonstrated a favorable safety profile in patients with amyotrophic lateral sclerosis after 48 weeks of treatment. *Muscle Nerve* 2023; **67**: 124-129.
- 6) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構. 審査結果報告書.  
[https://www.pmda.go.jp/drugs/2023/P20230117002/400315000\\_30400AMX00456000\\_A100\\_3.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2023/P20230117002/400315000_30400AMX00456000_A100_3.pdf) (最終アクセス 2025 年 6 月)
- 7) Oki R, Izumi Y, Fujita K, et al. Efficacy and Safety of Ultrahigh-Dose Methylcobalamin in Early-Stage Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2022; **79**: 575-583.
- 8) ロゼバラミン®筋注用 25mg 医薬品インタビューフォーム 2024 年 11 月改訂第 2 版.
- 9) Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, et al. Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med* 2022; **387**: 1099-1110.
- 10) Jaiswal MK. Riluzole and edaravone: A tale of two amyotrophic lateral sclerosis drugs. *Med Res Rev* 2019; **39**: 733-748.
- 11) Clemens KE, Klaschik E. Morphine in the management of dyspnoea in ALS. A pilot study. *Eur J Neurol* 2008; **15**: 445-450.
- 12) Meyer T, Schumann P, Weydt P, et al. Clinical and patient-reported outcomes and neurofilament response during tofersen treatment in SOD1-related ALS-A multicenter observational study over 18 months. *Muscle Nerve* 2024; **70**: 333-345.
- 13) Wiesenfarth M, Dorst J, Brenner D, et al. Effects of tofersen treatment in patients with SOD1-ALS in a "real-world" setting - a 12-month multicenter cohort study from the German early access program. *EClinicalMedicine* 2024; **69**: 102495.

## エダラボン投与上の注意点は何か

### 回答

- 薬効と副作用について十分に説明することが重要である。
- 投与開始前のみならず投与中は十分な観察と定期検査を行う。
- 重篤な腎機能障害を認める場合は禁忌である。腎機能の検査には血清シスタチンCなど筋肉量の影響を受けにくい検査項目による腎機能評価も考慮する。
- 経口薬については起床時などの8時間絶食後に服用し、服用後少なくとも1時間は水以外の飲食は避ける。

### 解説

2025年現在、ALSに保険適用のあるエダラボン点滴静注薬はラジカット®のみである。点滴静注薬の副作用については医薬品インタビューフォームに詳細が記載されている<sup>1)</sup>。主な副作用は発疹(1.3%)、肝機能障害(1.3%)、高血圧(0.9%)、 $\gamma$ -GTP上昇(0.9%)、尿中ブドウ糖陽性(0.9%)などである。進行を止める薬剤ではなく、プラセボと比較して6ヵ月間の投与でALS-FRS-Rの低下を33%抑制する薬剤であることを最新のエビデンスを踏まえながら十分に説明したあとに投与する<sup>2,3)</sup>(本追補版のCQ2参照)。急性腎不全または腎機能障害の増悪、重篤な肝機能障害、播種性血管内凝固症候群(DIC)を併発し、致命的な経過をたどることがある。重篤な腎機能障害を認める場合は禁忌である。

また、脱水状態が認められた患者では、致命的な経過をたどる例が多く報告されているので、投与に際し全身管理を徹底する。検査値の急激な悪化は、投与開始初期に発現することが多いので、投与前または投与開始後にBUN、クレアチニン、AST、ALT、LDH、CK、血算などの血液検査を実施する。その後も、検査を定期的に行い、検査値の異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。抗生物質など腎機能障害をきたしうる薬剤を併用する場合、投与継続の可否を慎重に検討する。

ALS患者では、病勢進展に伴う筋萎縮により血清クレアチニン値の低下を認めることがあるため、投与開始前および投与中定期的に、血清クレアチニン値・BUN値の測定に加えて、血清シスタチンCによる推定糸球体濾過量の算出など筋肉量による影響を受けにくい腎機能評価を実施する。

投与期間について、臨床試験では48週の投与において安全に投与可能であったと報告されている<sup>4)</sup>。罹病期間の長い症例やALS重症度分類4度以上の患者および努力肺活量が70%未満に低下している患者におけるエビデンスが不足している。

現時点では進行期の有効性が示されていないため、投与開始時より休薬・投与中止の目安を相談し、患者の継続希望のみならず、副作用の有無や末梢静脈確保に伴う困難・苦痛などを含めて総合的に継続を判断する。

点滴静注薬に加えて2023年、エダラボン経口薬が上市された（本追補版のCQ2「7」追補参照）。投与期間と休薬期間については点滴と同様であるが、経口薬は起床時などの8時間絶食後に服用し、服用後少なくとも1時間は水以外の飲食を避ける必要がある。この経口薬は胃瘻からの投与でも経口投与と血中動態が同等であった<sup>5)</sup>。そして、最大144週間の長期安全性と忍容性について新たな懸念は認められなかった<sup>6)</sup>。なお間欠投与に比しての連日投与の有効性は示されていない<sup>7)</sup>。医薬品インタビューフォームに記載されている重大な副作用と初期症状には、いずれも頻度不明で、急性腎障害、ネフローゼ症候群、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、血小板減少、顆粒球減少、DIC、急性肺障害、横紋筋融解症、ショック、アナフィラキシーがある。その他の副作用としては、ALT上昇、AST上昇、下痢、倦怠感（上記0.1～5%）などがある<sup>8)</sup>。

### [今後の研究課題]

エダラボンは有効性と安全性に関するエビデンスを有する薬剤であるが（本追補版のCQ2参照）、進行例に関しては、さらなるエビデンスの集積が求められる。また、エダラボン経口薬の有効性についてもエビデンスの集積が求められる。

## 文献

- 1) ラジカット®注 医薬品インタビューフォーム 2017年6月改訂第20版。
- 2) Writing Group; Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017; **16**: 505-512.
- 3) Abe K, Itoyama Y, Sobue G, et al; Edaravone ALS Study Group. Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014; **15**: 610-617.
- 4) Shefner J, Heiman-Patterson T, Pioro EP, et al. Long-term edaravone efficacy in amyotrophic lateral sclerosis: Post-hoc analyses of Study 19 (MCI186-19). *Muscle Nerve* 2020; **61**: 218-221.
- 5) Shimizu H, Nishimura Y, Shiide Y, et al. Pharmacokinetics of Edaravone Oral Suspension in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Clin Ther* 2023; **45**: 1251-1258.
- 6) Genge A, Pattee GL, Sobue G, et al. Safety Extension Study of Edaravone Oral Suspension in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis for up to an Additional 96 Weeks of Treatment. *Muscle Nerve* 2025; **72**: 450-454.
- 7) Rothstein J, Genge A, De Silva S, et al. Efficacy and Safety of Once Daily Dosing vs. Approved On/Off Dosing of Edaravone Oral Suspension Up to 48 Weeks in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis (Study MT-1186-A02). *Muscle Nerve* 2025; **72**: 433-442.
- 8) ラジカット®内用懸濁液 2.1% 医薬品インタビューフォーム 2025年2月改訂第6版。

## 疾患修飾療法はどこまで進んでいるか

### 回答

- ALS に対する薬剤として、リルゾール、エダラボン、高用量メコバラミンの3剤が、さらに SOD1 遺伝子に変異を有する ALS にトフェルセンの保険適用が認められている。この他にも多くの薬剤の疾患修飾効果が検証されている。
- 開発中で未承認の薬剤は、有効性に加えて安全性も未確認であり、臨床試験・治験以外で用いることは推奨しない。

### 解説

リルゾール、エダラボン、高用量メコバラミン、トフェルセンの承認前後にも多くの薬剤が ALS の治療薬として検証されたが、薬事承認は得られていない。しかしながら、創薬技術の進歩により、有効性の期待できる薬剤が複数報告されている（ガイドライン本体の Q&A 4-5 参照）。実際、国内では ALS 患者の人工多能性幹細胞（induced pluripotent stem cell：iPS 細胞）を用いた病態再現と薬剤スクリーニングの結果、ボスチニブやロピニロールのような疾患修飾薬候補が新たに見出され、治験が実施されている<sup>1,2)</sup>。

SOD1 変異を有する ALS 未発症者を対象としたトフェルセンの第Ⅲ相試験が進行中である（ATLAS 試験<sup>3)</sup>。FUS 変異 ALS に対する ION363 は FUS 蛋白質の生成を阻害するアンチセンスオリグヌクレオチドであり<sup>4)</sup>、日本を含む各国において第Ⅲ相試験が実施されている。

フェニル酪酸ナトリウムとタウルウルソジオールの合剤である AMX0035 は、小胞体ストレスおよびミトコンドリア機能障害の改善を主な作用機序とする薬剤である。第Ⅱ相試験（CENTAUR 試験）の 24 週間にわたる二重盲検期間において、プラセボと比較し改訂 ALS 機能評価尺度（ALS functional rating scale-revised：ALSFRS-R）合計点数の 1 ヶ月あたりの平均変化率を有意に低下させたが<sup>5)</sup>、第Ⅲ相試験（PHOENIX 試験）では主要・副次評価項目においてプラセボとの有意差を示すことができなかった。

その他にも多くの疾患修飾療法が研究されているが（表 1）、開発中で未承認の薬剤は有効性に加えて安全性も未確認であり、臨床試験・治験以外で用いることは推奨しない（ガイドライン本体の Q&A 4-5 参照）。

ALS の治験、特に第Ⅲ相試験は国際共同で行われていることが多いが、日本が参加しているものは少ない。そのためドラッグ・ロス/ラグを生じることが危惧される。すでに米国、欧州では刊行されている ALS 治療薬の臨床評価ガイドラインが日本では存在しないため、2024 年から作成中である<sup>9)</sup>。また、ALSFRS-R を適切に運用するために標準業務手順書が米国・欧州間で統一され<sup>10)</sup>、国際的な調和が求められている<sup>11)</sup>。このような国際調和に日本も参加することで、より多くの ALS 国際共同治験が国内で実施され、ドラッグ・ロス/ラグの解消につながることに期待したい。

表 1 開発中の主な疾患修飾療法 (2025年2月14日現在)

薬剤	治験相 (進行中)	主な作用機序
Tofersen (トフェルセン) 未発症者対象 <sup>3)</sup>	3	SOD1 蛋白質の合成抑制
ION363/Jacifusen/Ulefnersen <sup>4)</sup>	3	変異型 FUS 蛋白質の減少
Tauroursodeoxycholic acid/TUDCA (ウルソデオキシコール酸) <sup>6)</sup>	3	ミトコンドリア膜の安定化, 酸化ストレスの軽減, 小胞体ストレスの軽減, 免疫応答の調整
Masitinib (マシチニブ) <sup>7)</sup>	3	神経炎症に対する保護効果
Lithium Carbonate (炭酸リチウム) <sup>8)</sup>	3	皮質脊髄路における錐体ニューロンの発芽誘導, シナプス形成の促進
RAPA-501 Autologous T cells	2/3	エフェクター細胞およびミクログリア由来の炎症 分子の抑制
Ibudilast (イブジラスト)	2/3	マクロファージ遊走阻害因子やホスホジエステ ラーゼ (PDE) の阻害, グリア細胞の抑制作用
Memantine (メマンチン)	2/3	グルタミン酸毒性に対する保護効果
Trazodone (トラゾドン)	2/3	Toxic dipeptide repeats の減少
Amantadine (アマンタジン)	2/3	ドパミン受容体の活性化

なお、家族性 ALS については患者数自体が少なく、FUS-ALS など疾患進行速度が速い例もあり、治験参加者の募集に困難を伴う。そのため治験実施に即応できることを目的とした家族性 ALS のレジストリ研究 (Japan Familial ALS Trial-ready registry : J-FAST) が 2023 年から開始されている。

#### [今後の研究課題]

現在の ALS 治験は短期間での有効性を検証するものが多い。長期投与による効果を検証するために、今後は前向き患者レジストリなどのリアルワールド・データを活用することも必要である。

## 文献

- 1) Imamura K, Izumi Y, Egawa N, et al. Protocol for a phase 2 study of bosutinib for amyotrophic lateral sclerosis using real-world data: induced pluripotent stem cell-based drug repurposing for amyotrophic lateral sclerosis medicine (iDReAM) study. *BMJ Open* 2024; **14**: e082142.
- 2) Morimoto S, Takahashi S, Ito D, et al; Pooled Resource Open-Access ALS Clinical Trials Consortium; Okano H. Phase 1/2a clinical trial in ALS with ropinirole, a drug candidate identified by iPSC drug discovery. *Cell Stem Cell* 2023; **30**: 766-780.e9.
- 3) Benatar M, Wu J, Andersen PM, et al. Design of a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Tofersen Initiated in Clinically Presymptomatic SOD1 Variant Carriers: the ATLAS Study. *Neurotherapeutics* 2022; **19**: 1248-1258.
- 4) Korobeynikov VA, Lyashchenko AK, Blanco-Redondo B, et al. Antisense oligonucleotide silencing of FUS expression as a therapeutic approach in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Med* 2022; **28**: 104-116.
- 5) Paganoni S, Macklin EA, Hendrix S, et al. Trial of Sodium Phenylbutyrate-Taurursodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med* 2020; **383**: 919-930.
- 6) Zucchi E, Musazzi UM, Fedele G, et al; ERRALS study group. Effect of tauroursodeoxycholic acid on survival and safety in amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective population-based cohort study. *EClinicalMedicine* 2023; **65**: 102256.
- 7) Mora JS, Genge A, Chiò A, et al; AB10015 STUDY GROUP. Masitinib as an add-on therapy to riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized clinical trial. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2020; **21**: 5-14.

## Questions and Answers (Q&A)

- 8) Willems SW, Roes KCB, Van Damme P, et al. Lithium carbonate in amyotrophic lateral sclerosis patients homozygous for the C-allele at SNP rs12608932 in UNC13A: protocol for a confirmatory, randomized, group-sequential, event-driven, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials* 2022; **23**: 978.
- 9) 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (Japan Agency for Medical Research and Development: AMED). 医薬品等規制調和・評価研究事業.  
<https://www.amed.go.jp/program/list/11/03/001.html> (最終アクセス 2025 年 6 月)
- 10) Shefner JM, Bunte T, Kittle G, et al. Harmonized standard operating procedures for administering the ALS functional rating scale-revised. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2024; **25**: 26-33.
- 11) Genge A, Cedarbaum JM, Shefner J, et al. The ALSFRS-R Summit: a global call to action on the use of the ALSFRS-R in ALS clinical trials. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2024; **25**: 382-387.

## 高用量メコバラミン投与上の注意点は何か

## 回答

- 薬効について十分説明することが重要である。
- 週 2 回の筋肉内注射を継続できる診療体制を構築する。
- 神経走行に注意し、筋肉が保たれている部位で注射する。

## 解説

発症後 1 年以内、updated Awaji 基準で definite, probable, laboratory-supported probable の ALS 患者を対象とした日本での第Ⅲ相医師主導治験における有効性の結果を受け、2024 年 11 月に発売された。メコバラミン 50mg を週 2 回、16 週間の投与で改訂 ALS 機能評価尺度 (ALS functional rating scale-revised : ALSFRS-R) 合計スコア低下を 43%抑制した<sup>1,2)</sup>。重篤な副作用としてアナフィラキシー、その他の副作用として、発疹 (1%未満)、白血球増多 (1%)、注射部位反応 (1%未満)、頭痛 (頻度不明) の記載があるが<sup>2)</sup>、これらは従前のメコバラミン注射液 (500 $\mu$ g) の記載と同様であり、高用量製剤に特有のものではない。

投与方法は、1 回 50mg、週 2 回、少なくとも 1 日以上の間隔を空けて、筋肉内注射を行う。医療従事者以外に患者本人や家族による投与も可能であるが、筋肉内注射時の神経損傷の可能性、遮光保存、粉末製剤の溶解作業などやや煩雑な手技が必要であり (本追補版の Q&A 4-1 参照)、適切な手技指導と継続のための診療体制の構築が必要である。また、筋肉内注射の際に神経損傷とは無関係に強い疼痛を訴える場合がある。副作用が強い場合は一時的な中止や減量を考慮する。

当初本剤は 2006 年から 2014 年にかけて、発症後 3 年以内、改訂 El Escorial 基準の definite, probable, laboratory-supported probable の ALS 患者 373 名を対象とした無作為化比較試験 (企業治験) が実施された。主要評価項目であるイベント発生までの期間と ALSFRS-R 合計スコアの変化量は、全体として治療群とプラセボ群間の有意差を認めなかったが、発症後 1 年以内の症例について層別解析を行ったところ、イベント [非侵襲的人工換気 (non-invasive ventilation : NIV) 終日装着、気管切開下人工換気 (TIV) または死亡] 発生までの期間の延長と ALSFRS-R の低下抑制が認められたため<sup>2,3)</sup>、2017 年から 2019 年に上記医師主導治験が行われ再現性が確認されたものである。

以上より有効性についてはこれらの治験結果に基づく正確な情報提供が必要である。つまり、本剤の効果は ALSFRS-R で評価された運動機能低下抑制であるということ、また承認にいたった有効性は発症後 1 年以内と早期の症例で確認されたこと (発症後 3 年以内の進行例を含めた場合は有効性が証明できていないこと)、さらに生存期間延長効果についてはまだエビデンスがないことは、医療者と患者で共有する必要がある。加えて有効性を示した最終治験の参加基準では、リルゾールのみ併用が許可されたが<sup>1)</sup>、エダラボン併用は認めていなかった。メコバラミン

とリルゾールの相加作用の有無を含むこれら 2~3 剤の併用による有効性改善の有無については、いまだエビデンスが乏しい状況である。

### [今後の研究課題]

投与開始時期と有効性の関係、継続期間や他剤との併用法（導入時期や順番）、併用による有効性向上と安全性への影響、さらに生存期間の延長効果については、今後リアルワールド・データも含めたエビデンスの蓄積が求められる。

---

## 文献

- 1) Oki R, Izumi Y, Fujita K, et al. Efficacy and Safety of Ultrahigh-Dose Methylcobalamin in Early-Stage Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2022; **79**: 575-583.
- 2) ロゼバロミン®筋注用 25mg 医薬品インタビューフォーム 2024 年 11 月改訂第 2 版.
- 3) Kaji R, Imai T, Iwasaki Y, et al. Ultra-high-dose methylcobalamin in amyotrophic lateral sclerosis: a long-term phase II/III randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; **90**: 451-457.

## トフェルセン投与上の注意点は何か

### 回答

- SOD1 遺伝子変異を有する患者のみ治療の対象となる。
- 定期的な髄腔内投与を行う製剤である。
- 腰椎穿刺に伴う有害事象に加え、脊髄炎、神経根炎、視神経乳頭浮腫、頭蓋内圧上昇、無菌性髄膜炎、腎障害、凝固系異常および血小板数減少などの副作用の可能性に留意する。

### 解説

日本人家族性 ALS 患者において最多の原因遺伝子は SOD1 であり、常染色体顕性（優性）遺伝形式を示す（ガイドライン本体の Q&A 1-10 参照）。SOD1 遺伝子の病的バリエーション（変異）<sup>1)</sup> を有する ALS（SOD1-ALS）患者の発症機序は完全には解明されていないが、遺伝子変異により毒性のある機能を獲得した SOD1 蛋白質の蓄積が原因であると考えられている。トフェルセンは SOD1 の発現を抑制し、SOD1 蛋白質の合成量を減少させるアンチセンスオリゴヌクレオチド（antisense oligonucleotide：ASO）製剤である。

SOD1-ALS に対するトフェルセンの国際共同第Ⅲ相試験として、実薬群 72 例、プラセボ群 36 例の無作為化比較試験（randomized controlled trials：RCT）が 28 週間、その後全例実薬投与の継続投与試験が行われた<sup>1)</sup>。RCT 28 週時点での主要評価項目である改訂 ALS 機能評価尺度（ALS functional rating scale-revised：ALSFRS-R）合計スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群および実薬群でそれぞれ -8.1 および -7.0 であり、統計的な有意差は示されなかった。しかし、得られた結果の群間差に加え、主要評価項目以外の各評価項目の成績も踏まえ、本剤の SOD1-ALS に対する有効性は期待できると判断され、2024 年 12 月に承認された<sup>2)</sup>。RCT 28 週時点において、実薬群ではベースラインに比して脳脊髄液中総 SOD1 蛋白質濃度が幾何平均比 0.66 に減少しており、軸索損傷を特徴とする神経疾患で増加が報告されている血漿中ニューロフィラメント軽鎖（neurofilament light chain：NF-L）濃度が幾何平均比 0.45 に減少していた。これらはプラセボ群に比して有意な変化であり、% slow vital capacity（SVC）や ALS 健康関連 quality of life（QOL）尺度である ALSAQ-5 など、他の副次評価項目でも一貫して実薬群の有効性を示唆する結果であった。

トフェルセンは 1 回 100mg（15mL）を髄腔内投与する。初回、2 週間後、4 週間後に投与し、以後 4 週間おきに投与する。腰椎穿刺を行って初圧を測定し、トフェルセン投与量と同程度の量（約 15mL）の脳脊髄液を排出してから 1～3 分かけて注入する。

トフェルセンの臨床試験において脊髄炎（横断性脊髄炎、視神経脊髄炎スペクトラム障害）、神経根炎、視神経乳頭浮腫、頭蓋内圧上昇、無菌性髄膜炎の事例が報告されており、投与前の脳脊髄液圧測定と定期的な脳脊髄液検査を行うとともに、関連する症状出現の可能性に留意する必要がある。これまでの治験例で脊髄炎などの重篤な有害事象を生じた患者では、全例で脳脊

髄液細胞数と蛋白質濃度の上昇が認められた（ただし、重篤な有害事象を生じなかった患者でも同様の上昇を認めることがある<sup>3)</sup>。また、海外で他の ASO 製剤により、血尿、蛋白尿、糸球体腎炎、血小板減少症、凝固系異常が報告されているため、トフェルセン投与開始前および投与期間中は、定期的に血算、血液生化学、凝固能検査、検尿を実施する必要がある。さらに、上記第Ⅲ相試験後の継続投与試験において 52.5% で頭痛が発現したと報告されており<sup>2)</sup>、留意する。

トフェルセンによる治療は、医療法などで示された基準の精度による遺伝学的検査を経て、SOD1 の変異が示されていることが前提となる。遺伝学的検査にあたっては日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」<sup>4)</sup> などにに基づき、適切に実施する。日本において SOD1 変異は、家族性 ALS 患者の 32~36%<sup>5~7)</sup>、孤発性 ALS 患者の 1.6~2.3%<sup>6~8)</sup> で認められたと報告されており、孤発性も含めた ALS 患者に遺伝学的検査および遺伝カウンセリングに関する情報を提供する。その際には、適切な遺伝学的知識、情報に基づき、その意義や目的の説明を行うことに加えて、結果が得られたあとの状況、および検査結果が血縁者に影響を与える可能性があることなどについても説明し、被検者がそれらを十分に理解したうえで検査を受けるか受けないかについて本人が自律的に意思決定できるように支援する（本追補版の Q&A 3-5 参照）。

遺伝学的検査によりバリエーションが見い出された場合、ACMG 分類<sup>9)</sup> に基づいて結果が記載される。SOD1 のバリエーションが「病原性」(pathogenic) であり、ALS としての神経症候を伴えば SOD1-ALS の診断を確定できる。「病原性の可能性が高い」(likely pathogenic) や「意義不明」(uncertain significance) の場合、SOD1-ALS としてトフェルセン治療の対象とするかについて、臨床遺伝専門医への相談を含む十分な検討を行う。

### [今後の研究課題]

長期投与における有効性、安全性について、今後リアルワールド・データも含めたエビデンスの蓄積が期待される。個別の患者への治療有効性の判断や、SOD1 変異を有する未発症者への治療の有効性、介入時期の判断に資する各種バイオマーカーの開発、利活用が期待される。

治療法の出現をふまえて、孤発性の場合を含めた適切な遺伝学的検査の実施と、検査後の対応のあり方について、継続的な検討と体制の整備が必要である。

注) 約 30 億個の DNA 塩基対で構成されるヒトの遺伝子配列は、ほとんどが共通だが、0.1% 程度個人ごとに多様な部分がある。そのため個人の遺伝子配列は標準配列と比較して数百万カ所の差異が認められることが一般的であり、標準配列と異なる場所をバリエーションと呼ぶ。バリエーションの大部分には病的意義はなく、個人ごとの多様性に影響している。疾患の原因と証明されているバリエーションを病的バリエーション (変異) と呼ぶ。

---

## 文献

- 1) Miller TM, Cudkovic ME, Genge A, et al. Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med* 2022; **387**: 1099-10110.
- 2) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. クアルソディ 髄注 100mg 審査報告書 (令和 6 年 11 月 20 日) <https://www.pmda.go.jp/drugs/2025/P20250110001/navi.html> (最終アクセス 2025 年 6 月)
- 3) Lovett A, Chary S, Babu S, et al. Serious Neurologic Adverse Events in Tofersen Clinical Trials for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Muscle Nerve* 2025; **71**: 1006-1015.

- 4) 日本医学会. 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン (2022年3月改定)  
[https://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis\\_2022.pdf](https://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis_2022.pdf) (最終アクセス 2025年6月)
- 5) Nishiyama A, Niihori T, Warita H, et al. Comprehensive targeted next-generation sequencing in Japanese familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2017; **53**: 194.e1-194.e8.
- 6) Nakamura R, Sone J, Atsuta N, et al. Next-generation sequencing of 28 ALS-related genes in a Japanese ALS cohort. *Neurobiol Aging* 2016; **39**: 219.e1-8.
- 7) Naruse H, Ishiura H, Mitsui J, et al. Burden of rare variants in causative genes for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) accelerates age at onset of ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; **90**: 537-542.
- 8) Akimoto C, Morita M, Atsuta N, et al. High-Resolution Melting (HRM) Analysis of the Cu/Zn Superoxide Dismutase (SOD1) Gene in Japanese Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis (SALS) Patients. *Neurol Res Int* 2011; **2011**: 165415.
- 9) Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; **17**: 405-424.